

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Ирина Илиева Пашалиева, д.б.

Ръководител на Учебен сектор по физиология

Катедра по физиология и патофизиология

Медицински Университет „проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

Относно дисертационен труд на тема:

ПРОУЧВАНЕ ВЛИЯНИЕТО НА ВИТАМИН Д И ВИТАМИН К2 СТАТУСА ВЪРХУ КОСТНИЯ ТЪРНОВЪР ПРИ ЖЕНИ С ПОСТМЕНОПАУЗАЛНА ОСТЕОПОРОЗА

за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“

на д-р Татяна Недкова Симеонова

асистент към Катедра по физиология и патофизиология

Медицински Университет – Плевен

Със заповед №3945/19.12.2023 г. на Ректора на Медицински Университет – Плевен и решение на Научното жури от 21.12.23 г. съм определена да изготвя становище относно дисертационния труд на д-р Татяна Недкова Симеонова, по процедура за придобиване на ОНС „Доктор“, професионално направление 4.3. „Биологически науки“, по докторска програма „Физиология на животните и човека“.

1. Оценка на актуалността на темата

Остеопорозата е едно от най-разпространените социалнозначими заболявания на нашето време, характеризиращо се с ниска костна маса и влошена микроархитектоника на костната тъкан. Тя повишава риска от фрактури и води до тежки усложнения, особено у хора в старческа възраст. Костната хомеостаза е резултат от финия баланс между дейността на остеобласти и остеокласти, и подлежи на регулация от системни (паратхормон, витамин Д, калцитонин, естрогени и др.) и локални фактори (растежни фактори и цитокини). От ключово значение за процеса на образуване на костно вещество са рационалното хранене и резорбцията на протеини, калций, фосфор, магнезий и микроелементи в стомашно-чревния тракт. Известно е, че витамин Д и витамин К2 действат синергично, и имат основна роля в метаболизма на калция, както и че дефицитът на витамин Д е най-често срещаният хранителен дефицит в световен мащаб. В същото време данните в научната литература за връзката на този дефицит с костната минерална плътност (КМП) и риска от фрактури са разнопосочни. Не е напълно изяснен и точният механизъм на действие на витамин К2 върху метаболизма на калция. В нашата страна

проблемите на пациентите с остеопороза все още не са обхванати комплексно. Няма публикувани данни за нивата на витамин Д и витамин К₂, както и за нивата на биохимични маркери за костен обмен при жени в менопауза, и с остеопороза. Необходими са допълнителни усилия за навременното диагностициране на остеопорозата, както и за проследяване в динамика на резултатите от проведеното лечение.

Това прави дисертационния труд на д-р Татяна Симеонова особено актуален и от значение както за фундаменталната наука, така и за клиничната практика. Извършен е прецизен подбор на участничките в работната и контролната групи. Използвани са съвременни, информативни методи на изследване и статистическа обработка на данните, което допринася както за актуалността на темата, така и за съпоставимостта на получените резултати с проучвания в тази област в световен мащаб. Подробният и задълбочен анализ на проблема в литературния обзор дава възможност на докторанта да формулира ясно, точно и аргументирано целта и задачите на изследването.

2. Оценка на резултатите

Дисертационният труд на д-р Татяна Симеонова е много добре онагледен. Резултатите от проучването са ясно представени в 70 фигури и 12 таблици. Броят на изследваните жени и множество параметри позволяват на докторанта да направи качествен анализ на получените данни. Д-р Симеонова демонстрира способност критично и с научна прецизност да интерпретира фактите. Доказани са статистически значимо: по-ниска КМП и по-висок фрактурен риск за период от 10 години при пациентките с постменопаузална остеопороза в сравнение с контролната група; нормален ИТМ при пациентките с остеопороза и по-нисък от контролите, при които ИТМ е в границите на наднорменото телесно тегло. Използвайки биохимични костни маркери и показатели на калциево-фосфорния метаболизъм, д-р Симеонова прави логични изводи за костния търновър в изследваните групи. Търсейки корелации между нивата на витамините Д и К₂, показателите на калциево-фосфорната обмяна и КМП, докторантът установява, че 58% от изследваните жени в менопауза имат субоптимални нива на витамин Д; статистически значимо концентрациите на ПТХ при нормални нива на витамин Д са по-ниски в сравнение с ПТХ при дефицит на витамин Д в двете групи; жените с остеопороза и фрактури на прешлени са с по-ниски нива на витамин Д от жените с фрактури на предмишница. Витамин К₂ статусът, оценен индиректно чрез съотношението $ucOC/OC$ е лош в двете изследвани групи, а нивата на витамин Д негативно корелират с възрастта, ПТХ и $FRAx-Nfr$ и позитивно с ОС в двете изследвани групи. В групата с остеопороза е налице позитивна корелация между концентрациите на витамин Д и $ucOC$ и негативна корелация между $ucOC/OC$ и ОС и АФ. При жените с остеопороза серумният ОС корелира негативно с броя фрактури и позитивно с АФ. Концентрациите на маркера за костно разграждане бета КросЛапс корелират негативно с КМП. Заслужава внимание проследяването на ефекта от шестмесечното лечение на постменопаузалната остеопороза с

Денозумаб, чрез изследване на бета КросЛапс и АФ, които се понижават статистически значимо.

Резултатите от изследването са значими, информативни, критично оценени и обобщени. Те са представени в три реферирани публикации (Scopus и Web of science), свързани с дисертацията и девет участия в български (5), и международни (4) научни форуми, като д-р Симеонова е първи автор във всички от тях. Това напълно отговаря на изискванията на Правилника за развитие на академичния състав в МУ-Плевен.

3. Оценка на приносите

Извършено е комплексно изследване на влиянието на витамин Д и витамин К2 статуса върху костния търновър у жени с постменопаузална остеопороза. Потвърден е влошен витамин Д статус при жени в менопауза, влошен витамин К2 статус при жени в менопауза и с постменопаузална остеопороза; зависимост на фрактурния риск от КМП, от ниските нива на витамин Д и от други фактори, които могат да бъдат предсказани чрез биохимични костни маркери. Ниските нива на ОС могат да бъдат независим предиктор за фрактурен риск.

Оригинален принос на дисертацията е, че са получени данни за витамин К2 статуса у жени в менопауза и с постменопаузална остеопороза, които не са приемали медикаменти и добавки, повлияващи КМП. Проучена е взаимовръзката между витамин Д и витамин К2, някои биохимични маркери на костния обмен, КМП и фрактурния риск за жени в българската популация. Получени са данни за десетгодишния фрактурен риск при жени с постменопаузална остеопороза и жени в менопауза чрез валидирания в страната уеб базиран калкулатор FRAX®, според които е оценена взаимовръзката на КМП и нивата на витамин Д и К2. Приемам, че резултатите допринасят да се оцени потенциалната роля на маркерите бета кросЛапс и алкална фосфатаза за ранно мониториране на ефекта от лечението с Денозумаб. Считаю, че дисертационният труд съдържа научни и научно-приложни резултати. Получените данни допринасят за по-задълбоченото и цялостно разбиране на участието на витамин Д и витамин К2 в процесите на костното възстановяване и обновяване при физиологични условия, и у жени с постменопаузална остеопороза.

4. Заключение

Дисертационният труд „ПРОУЧВАНЕ ВЛИЯНИЕТО НА ВИТАМИН Д И ВИТАМИН К2 СТАТУСА ВЪРХУ КОСТНИЯ ТЪРНОВЪР ПРИ ЖЕНИ С ПОСТМЕНОПАУЗАЛНА ОСТЕОПОРОЗА“ на д-р Татяна Недкова Симеонова е задълбочено изследване, което третира актуален, значим за клиничната практика проблем. Получените резултати напълно отговарят на целта и поставените научни задачи.

Давам своята **положителна оценка** и бих искала да предложа на уважаемото Научно Жури да присъди образователната и научна степен „Доктор“ на д-р Татяна Недкова Симеонова по научната специалност „Физиология на животните и човека“.

05.02.2024 г.

На основание чл. 59 от ЗЗЛД

доц. д-р Ирина Пашалиева, д.б.

OPINION

by Assoc. Prof. Dr. Irina Ilieva Pashalieva, MD, PhD

Head of the Educational Section of Physiology

Department of Physiology and Pathophysiology

Medical University "Prof. Dr. Paraskev Stoyanov" – Varna

On dissertation

A STUDY OF THE INFLUENCE OF VITAMIN D AND VITAMIN K2 STATUS ON BONE TURNOVER IN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

For the acquisition of the educational and scientific degree „DOCTOR (PhD)“

by Dr. Tatyana Nedkova Simeonova

assistant at the Department of Physiology and Pathophysiology

Medical University – Pleven

By order № 3945/19.12.2023 of the Rector of the Medical University of Pleven and decision of the Scientific Jury of 21.12.23 I was appointed to prepare an opinion on the dissertation of Dr. Tatyana Nedkova Simeonova, for acquisition of the educational scientific degree „DOCTOR (PhD)“, professional field 4.3. Biological sciences, Doctoral Program "Animal and Human Physiology".

1. Evaluation of the relevance of the topic

Osteoporosis is one of the most widespread socially significant diseases of our time, characterized by low bone mass and deteriorated microarchitecture of bone tissue. It increases the risk of fractures and leads to severe complications, especially in the elderly. Bone homeostasis is the result of the fine balance between the activity of osteoblasts and osteoclasts, and is subject to regulation by systemic (parathyroid hormone, vitamin D, calcitonin, estrogens, etc.) and local factors (growth factors and cytokines). Rational nutrition and resorption of proteins, calcium, phosphorus, magnesium and trace elements in the gastrointestinal tract are of key importance for the process of bone formation. It is known that vitamin D and vitamin K2 act synergistically and have a major role in calcium metabolism, and that vitamin D deficiency is the most common nutritional deficiency worldwide. At the same time, the data in the scientific literature on the relationship of this deficiency with bone mineral density (BMD) and the risk of fractures are controversial. The exact mechanism of the action of vitamin K2 on calcium metabolism is not fully understood. In our country, the problems of patients with osteoporosis are not yet comprehensively covered. There are no published data on the levels of vitamin D and vitamin K2, as well as the levels of biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. Additional efforts are

needed for the timely diagnosis of osteoporosis, as well as for dynamic monitoring of the results of the treatment.

This makes the dissertation work of Dr. Tatyana Simeonova particularly relevant and important both for fundamental science and for clinical practice. A precise selection of the participants in the working and control groups was carried out. Modern, informative methods of research and statistical processing of the data were used, which contributes both to the topicality of the theme and to the comparability of the obtained results with studies in this field on a global scale. The detailed and in-depth analysis of the problem in the literature review gives the doctoral student the opportunity to clearly, accurately and reasonably formulate the purpose and tasks of the research.

2. Evaluation of results

The dissertation work of Dr. Tatyana Simeonova is very well illustrated. The results of the study are clearly presented in 70 figures and 12 tables. The number of women and the multiple parameters that were studied allow the doctoral student to make a qualitative analysis of the obtained data. Dr. Simeonova demonstrates the ability to interpret the facts critically and with scientific precision. The following were proven to be statistically significant: lower BMD and higher fracture risk over a period of 10 years in patients with postmenopausal osteoporosis compared to the control group; normal BMI in osteoporotic patients and lower than controls in which BMI is in the overweight range. Using biochemical bone markers and indicators of calcium-phosphorus metabolism, Dr. Simeonova makes logical conclusions about bone turnover in the studied groups. Looking for correlations between levels of vitamins D and K₂, parameters of calcium-phosphorus metabolism and BMD, the PhD student found that 58% of the menopausal women studied had suboptimal vitamin D levels; statistically significantly PTH concentrations in normal vitamin D levels were lower compared to PTH in vitamin D deficiency in both groups; women with osteoporosis and vertebral fractures had lower vitamin D levels than women with forearm fractures. Vitamin K₂ status, assessed indirectly by the ucOC/OC ratio, was poor in both studied groups, and vitamin D levels correlated negatively with age, PTH and FRAX-Hfr and positively with OS in both studied groups. In the osteoporosis group, there was a positive correlation between vitamin D concentrations and ucOC and a negative correlation between ucOC/OC and OC and ALP. In women with osteoporosis, serum OC correlated negatively with the number of fractures and positively with ALP. Concentrations of the bone resorption marker beta CrossLaps correlated negatively with BMD. It is noteworthy to follow up the effect of the six-month treatment of postmenopausal osteoporosis with Denosumab, by examining beta CrossLaps and ALP, which decrease significantly.

The results of the research are significant, informative, critically evaluated and summarized. They are presented in three refereed publications (Scopus and Web of science) related to the dissertation and nine participations in Bulgarian (5) and international (4) scientific forums, with Dr. Simeonova being the first author in all of them. This fully meets the requirements of the Regulations for the Development of the Academic Staff at MU-Pleven.

3. Evaluation of contributions

A comprehensive study of the influence of vitamin D and vitamin K2 status on bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis was performed. Poor vitamin D status in menopausal women, poor vitamin K2 status in menopausal women and with postmenopausal osteoporosis have been confirmed; dependence of fracture risk on BMD, low vitamin D levels, and other factors that can be predicted by biochemical bone markers. Low levels of OC may be an independent predictor of fracture risk.

An original contribution of the dissertation is that the data on vitamin K2 status was collected in both menopausal women and women with postmenopausal osteoporosis who did not take medications and supplements affecting BMD. The relationship between vitamin D and vitamin K2, some biochemical markers of bone turnover, BMD and fracture risk for women in the Bulgarian population was studied. Ten-year fracture risk data was obtained in women with postmenopausal osteoporosis and menopausal women using the nationally validated web-based FRAX[®] calculator, which assessed the relationship between BMD and vitamin D and K2 levels. I accept that the results contribute to evaluate the potential role of beta CrossLaps and alkaline phosphatase markers for early monitoring of the effect of Denosumab treatment. I believe that the dissertation work contains scientific and scientifically applicable results. The obtained data contribute to a deeper and more comprehensive understanding of the involvement of vitamin D and vitamin K2 in the processes of bone repair and renewal under physiological conditions and in women with postmenopausal osteoporosis.

4. Conclusion

The dissertation work "A STUDY OF THE INFLUENCE OF VITAMIN D AND VITAMIN K2 STATUS ON BONE TURNOVER IN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS" by Dr. Tatyana Nedkova Simeonova is an in-depth study that deals with an topical, significant problem for the clinical practice. The obtained results fully correspond to the aim and the scientific tasks.

I give my **positive assessment** and I would like to propose to the esteemed Scientific Jury to award the educational and scientific Degree "DOCTOR (PhD)" to Dr. Tatyana Nedkova Simeonova in the scientific speciality "Animal and Human Physiology".

05.02.2024

На основание чл. 59 от ЗЗЛД
Assoc. Prof. Irina Pashalieva, MD, PhD